

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

*naproxène***APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 3400932500390)

APRANAX 550 mg, comprimé pelliculé sécable

B/16 (CIP : 3400932661350)

APRANAX 750 mg, comprimé

Flacon de 15 (CIP : 3400933536442)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	M01AE02 (anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Transfert d'exploitant
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>APRANAX 275 mg comprimé pelliculé et APRANAX 550 mg comprimé pelliculé sécable</u></p> <p>« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.</p> <p>Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, aux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement symptomatique au long cours : <ul style="list-style-type: none"> - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses. • Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des : <ul style="list-style-type: none"> - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, - arthroses, - lombalgies, - radiculalgies, - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil

	<p>locomoteur.</p> <ul style="list-style-type: none">• Traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie [...].• Dysménorrhées après recherche étiologique. <p>Les indications d'APRANAX sont limitées chez l'enfant à partir de 25 kg (soit environ 8 ans), à la polyarthrite chronique juvénile.»</p> <p><u>APRANAX 750 mg, comprimé</u></p> <p>« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.</p> <p>Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au traitement symptomatique au long cours :</p> <ul style="list-style-type: none">- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,- de certaines arthroses invalidantes et douloureuses. »
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé : 09 octobre 1981 APRANAX 550 mg, comprimé pelliculé sécable : 13 décembre 1983 APRANAX 750 mg, comprimé : 10 août 1992 Rectificatifs de RCP le 10 Novembre 2011 (APRANAX 550 mg et 750 mg) et le 14 Novembre 2011 (APRANAX 275 mg) concernant les libellés de mises en garde relatifs aux effets cardiovasculaires, gastro-intestinaux et cutanés dans les RCP (rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 4.8) des spécialités à base de naproxène et naproxène/sodique, à la suite d'une procédure d'harmonisation européenne (voir annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2014 M Muscle et squelette M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01A Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens M01AE Dérivés de l'acide propionique M01AE02 naproxène

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 22 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de APRANAX restait important dans les indications de l'AMM excepté dans les rhumatismes abarticulaires et les lombalgies où il restait modéré, en conformité avec les avis rendus pour les autres AINS.

Pour information, les spécialités APRANAX 275 mg, 500 mg et 750 mg ont fait l'objet d'un changement d'exploitant d'AMM de ROCHE vers CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES (CSP) acté par l'ANSM en date du 13/01/2016.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

APRANAX 275 mg comprimé pelliculé et APRANAX 550 mg comprimé pelliculé sécable :

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, aux :

- Traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
 - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses.
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
 - rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
 - arthroses,
 - lombalgies,
 - radiculalgies,
 - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.
- Traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie [...].
- Dysménorrhées après recherche étiologique.

Les indications d'APRANAX sont limitées chez l'enfant à partir de 25 kg (soit environ 8 ans), à la polyarthrite chronique juvénile.»

APRANAX 750 mg, comprimé

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au traitement symptomatique au long cours :

- des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
- de certaines arthroses invalidantes et douloureuses. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 02/08/2009 au 31/07/2014).

► Depuis le dernier examen des spécialités APRANAX par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées le 10 Novembre 2011 (APRANAX 550 mg et 750 mg) et le 14 Novembre 2011 (APRANAX 275 mg) concernant les libellés de mises en garde relatifs aux effets cardiovasculaires, gastro-intestinaux et cutanés dans les RCP des spécialités à base de naproxène et naproxène/sodique, à la suite d'une procédure d'harmonisation européenne (voir annexe). Les modifications ont concerné les rubriques suivantes :

- « 4.3 Contre-indications »,
- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »,
- « 4.5 Interactions médicamenteuses et autres interactions »,
- « 4.8 Effets indésirables ».

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2015), APRANAX a fait l'objet de 1 386 794 prescriptions. La présentation la plus prescrite était celle de 550 mg, avec une posologie journalière de 2 comprimés de 550 mg par jour pour 70 % des patients, et 1 comprimé de 550 mg pour 9 % des patients.

04.4 Stratégie thérapeutique

Dans les affections visées, les AINS dont le naproxène sont des traitements symptomatiques de première ou deuxième intention. Ils doivent être utilisés à la posologie minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

L'ANSM a publié en juillet 2013, un rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)¹. Elle a rappelé que : « Comme tous les médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux. Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération :

- des facteurs de risque individuels du patient,
- du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS,
- des préférences personnelles du patient.

Il est recommandé de :

- utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible ;

¹ ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Juillet 2013. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf [accédé le 13/01/2016].

- en cas de douleur chronique, réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique ;
- ne pas associer deux AINS.

Tous les AINS sont contre-indiqués en particulier en cas de :

- ulcère gastro-duodéal évolutif,
- antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectifs),
- insuffisance hépatocellulaire sévère,
- antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,
- insuffisance cardiaque sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- grossesse (dès le début du 6^{ème} mois de grossesse).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 22 septembre 2010, la place d'APRANAX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 22 septembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▀ Caractère habituel de gravité

Les rhumatismes inflammatoires chroniques se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

L'arthrose se caractérise par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Les « rhumatismes abarticulaires » sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle générale spontanément favorable au bout de quelques semaines.

La lombalgie aiguë commune est une affection bénigne spontanément résolutive chez la plupart des patients. Elle évolue parfois vers une forme chronique, potentiellement invalidante.

Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes.

La douleur au cours des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur selon son niveau de sévérité, peut altérer significativement la qualité de vie du patient.

Les dysménorrhées ne présentent pas de caractère de gravité mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

▀ Les spécialités APRANAX entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables reste :

- important dans :
 - o les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que les arthrites réactionnelles (ex syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter) et rhumatisme psoriasique
 - o les radiculalgies
- et moyen dans :
 - o le traitement de l'arthrose
 - o le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites
 - o le traitement des lombalgies
 - o les dysménorrhées

▀ Il existe de nombreuses alternatives notamment les autres AINS.

► Il s'agit de médicaments de première ou de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments et en conformité avec les avis rendus pour les autres AINS, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités APRANAX reste **important** dans l'ensemble des indications à **l'exception des rhumatismes abarticulaires tels que les périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites et des lombalgies où le SMR reste modéré.**

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Tableau comparatif des modifications du RCP des spécialités APRANAX

<u>Rectificatif d'AMM 13/09/05</u>	<u>Rectificatif d'AMM 14/11/11</u>
ANNEXE 1	ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
1. DENOMINATION	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé	<ul style="list-style-type: none"> ▪ APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
NAPROXENE SODIQUE ANHYDRE..... 275,000 mg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naproxène sodique anhydre <p>.....</p> <p>..... 275,000 mg</p>
Cellulose microcristalline 55,000 mg	
Povidone 12,500 mg	
Talc 15,750 mg	
Stéarate de magnésium 2,625 mg	
Eau Purifiée 19,000 mg	
Pour un comprimé nu de 380 mg	Pour un comprimé pelliculé.
OPADRY bleu YS-1-4215* 9,000 mg	Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
Pour un comprimé pelliculé de 389 mg	
*Composition de l'OPADRY bleu YS-1-4215 :	
laque d'indigotine, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 8000.	
3. FORME PHARMACEUTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3. FORME PHARMACEUTIQUE ▪ Comprimé pelliculé.
Comprimé pelliculé	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. DONNEES CLINIQUES
4. DONNEES CLINIQUES	4.1. Indications thérapeutiques
4.1 Indications thérapeutiques	
Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.	Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du naproxène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.
Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :	Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au:
– traitement symptomatique au long cours :	- traitement symptomatique au long cours:
. des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,	. des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
. de certaines arthroses invalidantes et douloureuses ;	. de certaines arthroses invalidantes et douloureuses;
– traitement symptomatique de courte durée des	- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des:

<p>poussées aiguës des :</p> <ul style="list-style-type: none"> . rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, . arthroses, . lombalgies, . radiculalgies, . affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur ; <p>– traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie. Dans cette indication, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu ;</p> <p>– dysménorrhées après recherche étiologique.</p> <p>Elles sont limitées, chez l'enfant à partir de 25 kg (soit environ 8 ans), à la polyarthrite chronique juvénile.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Voie orale.</p> <p>Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, de préférence au moment des repas.</p> <p>Posologie</p> <p>Adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> . <i>Rhumatologie, gynécologie</i> : <ul style="list-style-type: none"> – traitement d'attaque : 4 comprimés à 275 mg, soit 1100 mg par jour. – traitement d'entretien : 2 comprimés à 275 mg, soit 550 mg par jour. . <i>Stomatologie</i> : 1 à 4 comprimés par jour, soit 275 mg à 1100 mg par 24 heures. <p>Enfant (à partir de 25 kg) :</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ . rhumatismes abarticulaires tels que péri-arthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, ▪ . arthroses, ▪ . lombalgies, ▪ . radiculalgies, ▪ . affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur; <p>- traitement symptomatique de courte durée de la douleur au cours des manifestations inflammatoires en stomatologie. Dans cette indication, les risques encourus, en particulier l'extension d'un processus septique concomitant sont ceux des AINS. Ils doivent être évalués par rapport au bénéfice antalgique attendu.</p> <p>- dysménorrhées après recherche étiologique.</p> <p>Elles sont limitées, chez l'enfant à partir de 25 kg (soit environ 8 ans), à la polyarthrite chronique juvénile.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Mode d'administration:</u> Voie orale.</p> <p>Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, de préférence au moment des repas.</p> <p><u>Posologie:</u> <i>La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).</i></p> <p><u>Sujets âgés:</u> • <i>une surveillance clinique et biologique est recommandée, en cas de posologie élevée. Une étude a montré que, chez les personnes âgées, la concentration plasmatique en ion naproxène libre est doublée bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée.</i> • <i>une réduction de la posologie doit être envisagée en cas de diminution de l'élimination rénale.</i></p> <p><u>Adulte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> □ <i>Rhumatologie, gynécologie:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ - Traitement d'attaque: 4 comprimés à 275 mg, soit 1100 mg par jour. ▪ - Traitement d'entretien: 2 comprimés à 275 mg, soit 550 mg par jour. □ <i>Stomatologie:</i> 1 à 4 comprimés par jour, soit 275 mg à 1100 mg par 24 heures. <p><u>Enfant (à partir de 25 kg):</u> □ <i>Polyarthrite chronique juvénile:</i> la posologie</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

. *Polyarthrite chronique juvénile* : la posologie moyenne est de 10 mg/kg par jour.

Fréquence d'administration
La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- à partir du 6ème mois de grossesse (cf. Chapitre Grossesse et Allaitement),
- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine,
- hypersensibilité à l'un des excipients,
- ulcère gastro-duodéal en évolution, hémorragie digestive,
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- enfant de moins de 25 kg, soit environ de moins de 8 ans (en raison du caractère inadapté du dosage unitaire).

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf rubrique 4.3 Contre-indications).

moyenne est de 10 mg/kg par jour.

Fréquence d'administration:

La posologie est à répartir en 1 ou 2 prises.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants:

- au-delà de 24 semaines d'aménorrhées (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6),**
- antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de naproxène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, **acide acétylsalicylique,**
- hypersensibilité à l'un des excipients,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,**
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),**
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,**
- enfant de moins de 25 kg, soit environ de moins de 8 ans (en raison du caractère inadapté du dosage unitaire).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

L'utilisation concomitante d'APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et les paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires" ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez les sujets allergiques à l'**acide acétylsalicylique** ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

Les sujets âgés présentent un risque accru

<p>Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente avec la dose ainsi que chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p> <p>En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.</p> <p>Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule DE Graaf, réversible à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez des patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.</p> <p>Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé ; en effet :</p> <ul style="list-style-type: none"> . le naproxène pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection, . le naproxène pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection. <p>Le naproxène existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.</p> <p>Le naproxène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, hémorragie digestive...).</p> <p>Les personnes âgées pouvant présenter un risque plus élevé d'effets indésirables que les patients jeunes :</p> <ul style="list-style-type: none"> . une surveillance clinique et biologique est recommandée, en cas de posologie élevée. Une étude a montré que, chez les personnes âgées, la concentration plasmatique en ion Naproxène libre est doublée bien que la concentration plasmatique totale soit inchangée; une réduction de la posologie doit être envisagée 	<p>d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous).</p> <p><u>Effets gastro-intestinaux</u> Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.</p> <p>Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).</p> <p>Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).</p> <p>En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.</p> <p>Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires</u> Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>en cas d'altération de la fonction rénale.</p> <p>Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95 pour cent) dans les urines par filtration glomérulaire, le naproxène doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée ; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.</p> <p>Le naproxène entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps de saignement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ceci doit être pris en compte lors de la détermination du temps de saignement ; - les patients présentant des troubles de la coagulation ou traités par des médicaments interférant avec l'hémostase, doivent être surveillés avec attention en cas d'administration de naproxène. <p>Des oedèmes périphériques modérés ayant été observés chez des patients dont la fonction cardiaque est compromise, une surveillance clinique doit être envisagée.</p> <p>De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportés, il est recommandé de pratiquer, si le médecin le juge nécessaire, un examen ophtalmologique chez les patients qui développent sous naproxène des troubles de la vision.</p> <p>Au cours d'un traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la numération et la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.</p> <p>Insuffisance rénale fonctionnelle Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.</p> <p>En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les</p>	<p>présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Bien que ces données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1000 mg par jour) est associée à un risque moindre, le risque ne peut être totalement exclu.</p> <p>Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par naproxène qu'après un examen attentif.</p> <p>Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).</p> <p><u>Effets cutanés</u> Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.</p> <p><u>Insuffisance rénale fonctionnelle</u> Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.</p> <p>En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sujets âgés, • médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), • hypovolémie quelle qu'en soit la cause, • insuffisance cardiaque, • insuffisance rénale chronique, • syndrome néphrotique, • néphropathie lupique, • cirrhose hépatique décompensée. <p>Rétention hydro-sodée Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p> <p>Hyperkaliémie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémians (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). • Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. <p>La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) (cf. rubrique 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - sujets âgés, - médicaments associés tels que: IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5), - hypovolémie quelle qu'en soit la cause, -insuffisance cardiaque, -insuffisance rénale chronique, -syndrome néphrotique, -néphropathie lupique, -cirrhose hépatique décompensée. <p>Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95 pour cent) dans les urines par filtration glomérulaire, le naproxène doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée; le contrôle de la créatinine est recommandé. Des doses les plus faibles possible doivent être utilisées chez ces patients.</p> <p><u>Rétention hydrosodée</u> Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Hyperkaliémie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémians (voir rubrique 4.5). <input type="checkbox"/> Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>Ce produit doit être utilisé avec précaution dans les affections de nature infectieuse ou comportant un risque infectieux même bien contrôlé; en effet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • le naproxène pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection, • le naproxène pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection. <p>Le naproxène entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement du temps de saignement: -ceci doit être pris en compte lors de la détermination du temps de saignement; -les patients présentant des troubles de la coagulation ou traités par des médicaments interférant avec l'hémostase, doivent être surveillés avec attention en cas d'administration de naproxène.</p> <p>De rares cas d'effets indésirables ophtalmologiques ayant été rapportés, il est</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Risque lié à l'hyperkaliémie : Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiant, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.</p> <p>L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.</p> <p>Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiant, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.</p> <p>Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Leur mention dans ce chapeau s'explique en tant que facteur favorisant pouvant s'ajouter à d'autres facteurs de risque « à prendre en compte » dans la survenue d'une hyperkaliémie.</p>	<p>recommandé de pratiquer, si le médecin le juge nécessaire, un examen ophtalmologique chez les patients qui développent sous naproxène des troubles de la vision.</p> <p>Au cours d'un traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la numération et la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.</p> <p>Paragraphe déplacé en mises en garde</p> <p>Le naproxène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.</p> <p>Un comprimé dosé à 275 mg contient environ 25 mg de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.</p> <p>Le naproxène existe sous forme d'autres dosages qui peuvent être plus adaptés.</p> <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Risque lié à l'hyperkaliémie: Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiant, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.</p> <p>L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.</p> <p>Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiant, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.</p> <p>Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Associations déconseillées

+ Autres AINS

Avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)

Augmentation du risque hémorragique par agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale de lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

+ Ciclosporine, Tacrolimus

Risque d'addition des effets néphrotoxiques,

Associations déconseillées

+ Autres AINS

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). **Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4).**

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

<p>notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.</p> <p>+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <p>+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures à 20 mg/semaine Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p> <p>+ Bêta-bloquants (sauf esmolol) Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).</p>	<p>Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.</p> <p>+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.</p> <p>+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.</p> <p>+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale.</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p> <p>+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)</p> <p>+ Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).</p> <p>+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses préventives) Augmentation du risque hémorragique.</p> <p>+ Bêta-bloquants (sauf esmolol) Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (à doses préventives et en dehors du sujet âgé)
Augmentation du risque hémorragique.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Au cours du 3^{ème} trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :

- le foetus à :
 - . une toxicité cardio-pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel),
 - . un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligoamnios)
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement.

En conséquence, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse.

En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois.

+ Déférasirox

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Aspect malformatif: 1^{er} trimestre

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect fœtotoxique et néonatal: 2^{ème} et 3^{ème} trimestres

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre expose à :

- une atteinte fonctionnelle rénale:
 - o *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale):
 - oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
 - o à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).
- un risque d'atteinte cardiopulmonaire:

Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*.

Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moins réversible). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.
- un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence:

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée: l'utilisation d'APRANAX 275 mg, comprimé pelliculé ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus): une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus): toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une prise par

<p>Allaitement</p> <p>Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.</p> <p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence et de troubles visuels.</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Effets gastro-intestinaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de météorisme abdominal, de dyspepsie, diarrhée, constipation, stomatites ulcéreuses. • Ont été exceptionnellement observés : ulcères, hémorragies et/ou perforations gastrointestinales. Ces hémorragies digestives sont d'autant plus 	<p>mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, foetale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.</p> <p>Allaitement</p> <p>Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.</p> <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence et de troubles visuels.</p> <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, melaena, hématomène, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.</p> <p>Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.</p> <p>Effets gastro-intestinaux</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Ont été surtout rapportés des troubles gastro-intestinaux à type d'épigastralgies, souvent légères ou modérées, de nausées, de vomissements, de météorisme abdominal, de dyspepsie, diarrhée, constipation, stomatites ulcéreuses. □ Ont été exceptionnellement observés: ulcères, hémorragies et/ou perforations gastro-intestinales. Ces hémorragies digestives sont
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

- Quelques cas isolés d'oesophagites, colites et pancréatites ont également été rapportés.

Réactions d'hypersensibilité

- Dermatologique : rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit,
- Respiratoire : asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un AINS (cf. rubrique 4.3 Contre-indications),
- Générales : oedème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants.

Réactions cutanées

- Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité incluant de rares cas de « pseudoporphyries » ont été observées.
- Purpura, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés.
- La survenue de dermatoses bulleuses (Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) est tout à fait exceptionnelle.

Effets sur le système nerveux central

- Ont été surtout rapportés : céphalées, vertiges, somnolence,
- Ont également été rapportés : insomnies, difficultés de concentration, troubles de l'idéation, méningites aseptiques.

Manifestations rénales

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie avec possibilité d'oedèmes (cf. rubriques 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi et 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets ophtalmiques

- Troubles visuels, exceptionnellement papillite, névrite optique rétrobulbaire et oedème papillaire.

Effets sur l'appareil auditif

- Troubles de l'audition, en particulier acouphènes.

Effets cardiovasculaires

- Ont été rapportés des oedèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et de

d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

- Quelques cas isolés d'oesophagites, colites et pancréatites ont également été rapportés.

Réactions d'hypersensibilité

- Dermatologique: rash cutané, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.
- Respiratoire: asthme. La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS ([voir rubrique 4.3](#)).
- Générales: œdème de Quincke, vascularite, réactions anaphylactoïdes aux composants.

Réactions cutanées

- Prurit, perte de cheveux, réactions de photosensibilité incluant de rares cas de « pseudoporphyries » ont été observées.
- Purpura, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, érythème noueux et lichen plan ont été rarement signalés.
- **Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.**

Effets sur le système nerveux central

- Ont été surtout rapportés: céphalées, vertiges, somnolence.
- Ont également été rapportés: insomnies, difficultés de concentration, troubles de l'idéation, méningites aseptiques.

Manifestations rénales

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie avec possibilité d'œdèmes ([voir rubriques 4.4 et 4.5](#)).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque ([voir rubrique 4.4](#)).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets ophtalmiques

- Troubles visuels, exceptionnellement papillite, névrite optique rétrobulbaire et œdème papillaire.

Effets sur l'appareil auditif

- Troubles de l'audition, en particulier acouphènes.

Effets cardiovasculaires

- Ont été rapportés des œdèmes périphériques modérés, chez les patients dont la fonction cardiaque est compromise, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'hypertension.

l'hypertension.

Effets sur le système respiratoire

- Pneumonies à éosinophiles.

Manifestations hématologiques

- Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie, aplasie médullaire et anémie hémolytique.

Manifestations hépatiques

- Quelques cas de modifications transitoires et réversibles des paramètres biologiques hépatiques, ictère, exceptionnellement hépatite sévère (dont un cas d'évolution fatale) ont été signalés.

4.9 Surdosage

– Signes cliniques d'un surdosage : somnolence, vertiges, désorientation, brûlures d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements, apnée.

– Signes biologiques de surdosage : altération des fonctions hépatique et rénale, hypoprothrombinémie, acidose métabolique.

– Conduite à tenir :

- . transfert immédiat en milieu hospitalier ;
- . évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique ;
- . charbon activé pour diminuer l'absorption du naproxène ;
- . traitement symptomatique.

Effets sur le système respiratoire

- Pneumonies à éosinophiles.

Manifestations hématologiques

- Leucopénie (principalement granulocytopénie), thrombocytopénie, aplasie médullaire et anémie hémolytique.

Manifestations hépatiques

- Quelques cas de modifications transitoires et réversibles des paramètres biologiques hépatiques, ictère, exceptionnellement hépatite sévère (dont un cas d'évolution fatale) ont été signalés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Site internet: <http://www.ansm.sante.fr>

4.9. Surdosage

- Signes cliniques d'un surdosage: somnolence, vertiges, désorientation, brûlures d'estomac, indigestion, nausées ou vomissements, apnée.

- Signes biologiques de surdosage: altération des fonctions hépatique et rénale, hypoprothrombinémie, acidose métabolique.

- Conduite à tenir:

- transfert immédiat en milieu hospitalier;
- évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique;
- charbon activé pour diminuer l'absorption du naproxène;
- traitement symptomatique.